

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität
Frankfurt am Main

Direktor: Professor Dr. P. H o l t z

Untersuchungen über die pharmakologischen Wirkungen
des Propionyl- und Butyrylcholins.

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde

in der gesamten Medizin

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Johann Wolfgang Goethe - Universität

zu Frankfurt am Main

vorgelegt von

Gerhard B e s t

aus Wiesbaden

Februar 1956

Referent: Priv.-Dozent Dr. H.J. S c h ü m a n n

Koreferent: Prof. Dr. K. F e l i x

Tag der mündlichen Doktorprüfung: 24. 2. 1956



Inhalt.

A. Literatur

B. Einleitung

C. Ergebnisse:

1. Versuche am Musculus rectus abdominis des Frosches.
2. Versuche am Meerschweinchendünndarm.
3. Versuche am isolierten Kaninchendarm.
4. Versuche am Blutdruck der Katze.

D. Diskussion der Versuchsergebnisse.

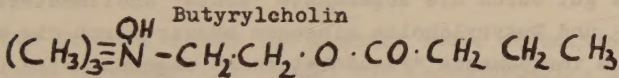
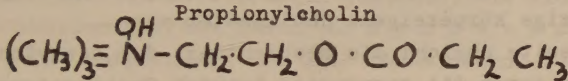
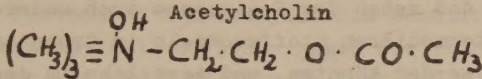
E. Zusammenfassung.

A. Literatur.

1. LOEWI, O. u. E. NAVRATIL: Arch. f.d.ges.Physiol. 214, 678 (1926)
2. FELDBERG, W.: Literaturübersicht. Arch.exper.Path. u. Pharmakol. 212, 64 (1950)
3. ALLES, G.A. u. R.C. HAWES: J.Biol.Chem. 133, 375 (1940)
4. MENDEL, B.S. u. H.RUDNEY: Biochem. J. 37, 59 (1943)
5. DALE, H.H. u. H.W. DUDLEY: J.Physiol. 68, 97 (1929)
6. BANISTER, J. u. V.P.WHITTAKER: J.Physiol. 121, 55 (1953)
7. HOLTZ, P. u. H.J. SCHÜMANN: Naturwiss. 1954, 306;
Arch.exper. Path.u.Pharmakol. 225, 110 (1955)
8. RIESSER, O. u. T. MASAYAMA: Arch.exper.Path.u.Pharmakol. 156, 26 (1930)
9. SOMMERKAMP, H.: Arch.exper. Path. u. Pharmakol. 128, 100 (1928)
10. CHANG, H.C. u. J.H. GADDUM: J.Physiol. 79, 255 (1933)
11. DALE, H.H.: J.Pharmacol. 6, 147 (1914)
12. STRAUB, W.: Arch.exper. Path. u. Pharmakol. 169, 1 (1933)
13. HOLTZ, P. u. E.WESTERMANN: Arch.exper.Path. u.Pharmakol. 225, 421 (1955).

B. E i n l e i t u n g.

Die Colinester Propionyl- und Butyrylcholin sind die beiden nächst höheren Homologen des Acetylcholins.



Der geringe Unterschied in der chemischen Struktur könnte vermuten lassen, daß ihre Wirkung nicht wesentlich abweicht von derjenigen des Acetylcholins, das als körpereigener Wirkstoff schon seit langem bekannt ist.

Die Untersuchungen von Otto L o e w i (1) am isolierten Froschherzen über die "humorale Übertragung der Herznervenwirkung" hatten es wahrscheinlich gemacht, daß bei der elektrischen Vagusreizung ein mit Acetylcholin identischer Cholinester als Überträgerstoff der Nervenwirkung frei wird. Spätere Untersuchungen englischer Autoren (2) führten dann zu der Erkenntnis, daß Acetylcholin nicht nur bei der Übertragung parasymphathischer Nervenwirkungen auf die verschiedensten parasymphatisch innervierten Organe, z.B.Darm, Uterus, Bronchialmuskulatur, Speicheldrüsen mitwirkt, sondern auch bei der neuromuskulären Erregungsübertragung im quergestreiften Muskel und bei der ganglionären Erregungsübertragung in den peripheren sympathischen und parasymphathischen Ganglien eine wichtige Rolle spielt. Die parasymphathicomimetischen Wirkungen des Acetylcholins werden auch als muscarinähnlich bezeichnet, weil sie mit den Wirkungen des Fliegenpilzgiftes Muscarin weitgehend übereinstimmen und sich wie dieses schon durch kleine Atropindosen aufheben lassen. Demgegenüber sind die Wirkungen des Acetylcholins auf den quergestreiften Muskel und auf die Ganglien weit weniger atropinempfindlich. Sie gleichen den Wirkungen des Nikotins und werden deshalb auch als nikotinähnlich gekennzeichnet.

Für die Acetylcholinsynthese im Organismus ist die Cholinacetylase von Bedeutung. Mit Hilfe des Coenzym A - eines Pantothenensäurederivates - überträgt dieses Ferment die aus dem Citronensäurezyklus anfallenden "aktivierten" Acetylreste auf Cholin. Von biochemischen Gesichtspunkten aus wäre es zumindest denkbar, daß neben der Essigsäure auch andere organische Säuren des intermediären Stoffwechsels im Organismus mit Cholin verestert werden könnten, und Acetylcholin deshalb nicht der einzige körpereigene Cholinester wäre.

Andererseits spricht die Beobachtung, daß Acetylcholin besonders gut durch die sogenannte "echte" Cholinesterase, Propionyl- und Butyrylcholin hingegen besser durch die u.a. im Blutserum vorkommende "Pseudoesterase" abgebaut wird (3; 4), ebenfalls für die Möglichkeit, daß auch diese beiden Cholinester körpereigene Stoffe sind und als solche besondere Funktionen ausüben.

Mit chemischen Methoden wurde Acetylcholin in Form schwer löslicher Salze von Dale und Dudley (5) aus Ochsen- und Pferdemilz isoliert. Vor wenigen Jahren gelang es amerikanischen Autoren (6), im gleichen Organ das Vorkommen von Propionylcholin mit Hilfe papierchromatographischer Methoden nachzuweisen. Schließlich konnten kürzlich veröffentlichte Untersuchungen unseres Institutes (7) es wahrscheinlich machen, daß im Gehirn neben Acetylcholin auch Butyrylcholin in kleineren Mengen vorkommt. Im Rahmen dieser Untersuchungen, für deren Durchführung der Nachweis kleinster Mengen - μ -Mengen - der verschiedenen Cholinester erforderlich war, fiel mir die Aufgabe zu, vergleichende Versuche über die pharmakologischen Wirkungen des Propionyl- und Butyrylcholins anzustellen. Über diese wird im Folgenden berichtet.

C. Ergebnisse.

1. Versuche am Musculus rectus abdominis des Frosches.

O. R i e s s e r (8) hat als erster den Froschrectus als empfindliches Testobjekt für Acetylcholin benutzt. Der Muskel soll zum größten Teil aus jener gegen Acetylcholin besonders empfindlichen Art von Muskelfasern bestehen, die als Bestandteile auch anderer Muskeln schon von S o m m e r k a m p und F r e u n d (9) aufgefunden und als "Tonusfasern" bezeichnet wurden.

Methodik: Zur Testung wurden die muscoli recti abdominis von Rana esculenta verwandt, die direkt vor Versuchsbeginn dem frisch getöteten Tier entnommen wurden. Auch in Froschringerlösung im Kühlschrank über Nacht aufbewahrte Muskeln erwiesen sich als brauchbar. Ein Muskelstreifen wurde in einem mit Sauerstoff durchperlten Froschringerbad von 10 ccm Inhalt bei Zimmertemperatur suspendiert und die pharmakologisch ausgelösten Kontraktionen mittels eines Schreibhebels (Hebelübertragung 1 : 10) auf einem beruhten langsam laufenden Kymographion registriert. Wegen des trägen Kontraktionsablaufes registrierte ich die Einzelkontraktionen jeweils 3 Minuten lang. Darauf wurde die Badflüssigkeit 2 mal erneuert. Nach einer Pause von 7 Minuten, während das Muskelpräparat erschlaffen und seinen Ausgangstonus wiedererlangen konnte, d.h. 10 Minuten nach der ersten Injektion erfolgte die nächste Injektion der Cholinester (10 Minutenintervall).

In dem Versuchsbeispiel der Abb. 1A ist 1 γ Propionylcholin etwas wirksamer als 1 γ Acetylcholin. Schon mit 0,75 γ Propionylcholin läßt sich eine Kontraktion erzielen, die derjenigen von 1 γ Acetylcholin äquivalent ist. Daraus ergibt sich ein Wirksamkeitsverhältnis von 1 : 0,75.

Ungefähr das gleiche Wirksamkeitsverhältnis trifft für Acetylcholin und Butyrylcholin zu. Wie aus dem Versuch der Abb. 2A ersichtlich, sind 1,5 γ Acetylcholin mit 1,25 γ Butyrylcholin gleich wirksam. Das Wirksamkeitsverhältnis beträgt also 1:0,8.

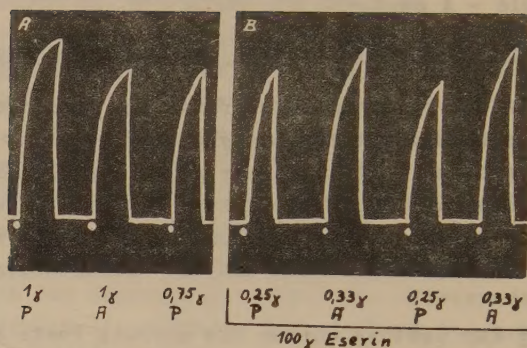


Abb. 1 A

Abb. 1 B

Vergleich der Wirksamkeit von Acetylcholin und Propionylcholin am Musculus rectus abdominis des Frosches vor und nach Behandlung mit Eserin.

A = Acetylcholin P = Propionylcholin

A: 1γ Acetylcholin und 0,75γ Propionylcholin sind äquivalent.

B: Durch Eserinvorbehandlung wird die Propionylcholinwirkung um das Dreifache, die Acetylcholinwirkung noch mehr verstärkt.

In weiteren Versuchen habe ich die 3 Cholinester nach Eserinvorbehandlung erneut am Froschrectus miteinander verglichen. Bekanntlich hemmt Eserin (Physostigmin) die im Gewebe vorhandene Cholinesterase und damit die Inaktivierung des Cholinesters, sodaß eine Verstärkung der Wirkung zustande kommt. In dem Versuch der Abb. 1B kommt diese Wirkungszunahme für Acetylcholin und Propionylcholin deutlich zum Ausdruck, nachdem auf das Muskelpräparat 30 Minutenlang 100γ Eserin eingewirkt hatten. Zur Vermeidung einer maximalen Kontraktion, wie man sie wegen der starken Empfindlichkeitszunahme nach Eserin vielleicht erwarten mußte, injizierte ich nur den

dritten Teil der vorher wirkungsgleichen Dosen: $0,25 \mu$ Propionylcholin bzw. $0,33 \mu$ Acetylcholin. Die Abbildung läßt erkennen, daß schon diese kleinen Dosen jetzt Muskelkontraktionen verursachen, die am nichtsensibilisierten Präparat erst durch Dosen von $0,75 \mu$ Propionylcholin und 1μ Acetylcholin erhalten wurden (s. Abb. 1A). Das bedeutet, daß durch Eserinvorbehandlung des Froschrectus für die beiden Cholinester in diesem Versuch eine Empfindlichkeitszunahme um etwa das Dreifache eingetreten ist. Propionylcholin scheint etwas weniger verstärkt zu werden als Acetylcholin.

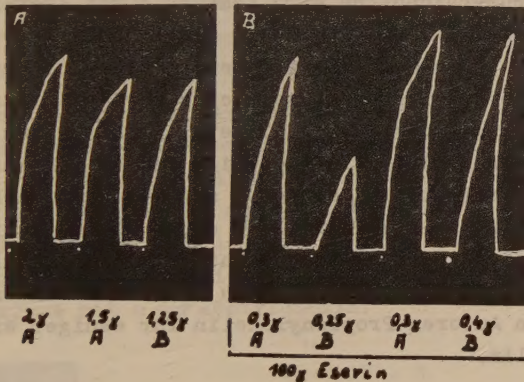


Abb. 2A

Abb. 2B

Vergleich der Wirksamkeit von Acetylcholin und Butyrylcholin am musculus rectus abdominis des Frosches vor und nach Behandlung mit Eserin.

A = Acetylcholin B = Butyrylcholin

A: $1,5 \mu$ Acetylcholin sind wirkungsgleich mit $1,25 \mu$ Butyrylcholin.

B: Die Acetylcholinwirkung wird durch Eserinvorbehandlung erheblich mehr verstärkt als die Butyrylcholinwirkung.

Die Abbildung 2B veranschaulicht am gleichfalls eserinisier-
ten Froschrectus das pharmakologische Verhalten von Acetyl-
cholin und Butyrylcholin. Injiziert wurde $1/5$ der äquivalen-
ten Ausgangsdosen. (S. Abb. 2A): $0,3 \mu$ Acetylcholin bzw. $0,25 \mu$
Butyrylcholin. Da in den Versuchen der Abb. 2B und 1B gleiche
Mengen Acetylcholin und Propionylcholin bzw. Butyrylcholin
gegeben wurden, lassen sich die Kurvenbilder miteinander ver-
gleichen. Während - wie in Abb. 1B gezeigt werden konnte -
Propionylcholin nach Eserinvorbehandlung nur wenig schwächer
wirkt als Acetylcholin, ist der Wirkungsunterschied zwischen
Acetyl- und Butyrylcholin auf Abb. 2B sehr deutlich. Die Wir-
kung des Butyrylcholins wird demnach durch Eserin am wenig-
sten verstärkt.

Es ergibt sich somit, daß Propionylcholin und Butyrylcholin
am nichteserinisierten Froschrectus etwas wirksamer als Ace-
tylcholin sind, daß aber die Acetylcholinwirkung durch Eserin
mehr verstärkt wird, als diejenige der beiden anderen Cholin-
ester. Das stimmt mit den schon älteren Untersuchungsergeb-
nissen von C h a n g und G a d d u m (10) insofern überein,
als auch diese Autoren Butyrylcholin wirksamer als Acetylcho-
lin fanden. Im Gegensatz aber zu unseren Befunden halten die
englischen Autoren Propionylcholin für weniger wirksam als
Acetylcholin.

2. Versuche am Meerschweinchendünndarm.

Methodik: Zur Testung wurden 3 - 4 cm lange Ileumstücke verwandt, die dem frisch getöteten Tier entnommen und mit warmer Tyrodelösung durchspült worden waren. Das von Mesenterialgewebe befreite Darmstück wurde in einem mit Sauerstoff durchperlten Tyrodebad von 15 ccm Inhalt und 37° Celsius suspendiert. In der Versuchsanordnung nach Magnus übertrug ein Schreibhebel die Darmkontraktionen auf ein Kymographion. Die Kontraktionen auf Acetylcholin verlaufen schnell und haben meistens schon nach 1/2 Minute ihr Maximum erreicht. Nach jeder Injektion wurde 2 mal ausgewaschen. Da der Ausgangstonus des Präparates sich schnell wieder einstellte, konnten die Injektionen im Abstand von 3 Minuten wiederholt werden. Ähnlich wie Acetylcholin wirken auch Propionyl- und Butyrylcholin darmerregend. Aus den in den Abbildungen 3 und 4 dargestellten Versuchen geht aber hervor, daß an diesem Testobjekt große Unterschiede in der Wirksamkeit der 3 Cholinester bestehen. Propionylcholin ist 500 mal schwächer wirksam als Acetylcholin (Abb.3). In diesem Versuch sind 50 γ Propionylcholin äquivalent mit 0,1 γ Acetylcholin.



Abb. 3

Wirkung von Acetylcholin und Propionylcholin am isolierten Meerschweinchendünndarm.

A = Acetylcholin P = Propionylcholin
Propionylcholin ist 500 mal weniger wirksam als Acetylcholin. Die Wirkung beider Cholinester wird durch 100 γ bzw. 200 γ Pendiomid nicht beeinflusst.

Noch größer ist der Wirkungsunterschied zwischen Acetyl- und Butyrylcholin. (Abb. 4) In dem hier dargestellten Vergleichsversuch - 0,05 μ g Acetylcholin sind so wirksam wie 350 μ g Butyrylcholin - ist Butyrylcholin 7000 mal weniger wirksam als Acetylcholin.

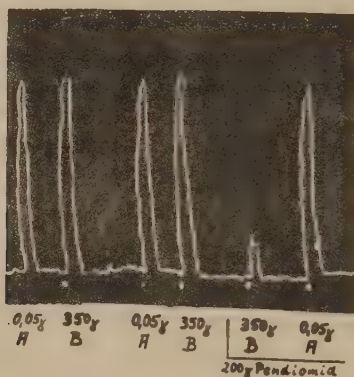


Abb. 4

Wirkung von Acetylcholin und Butyrylcholin am isolierten Meerschweinchendünndarm.

A = Acetylcholin B = Butyrylcholin
Butyrylcholin ist in diesem Versuch 7000 mal weniger wirksam als Acetylcholin.
Die Butyrylcholinwirkung läßt sich durch 200 μ g Pendiomid stark abschwächen.

Die großen Unterschiede in der Wirksamkeit des Propionylcholins und besonders des Butyrylcholins im Vergleich mit Acetylcholin, die zu einer unverhältnismäßig hohen Dosierung dieser Cholinester zwangen, legten den Gedanken nahe, daß die durch Propionyl- und Butyrylcholin ausgelösten Darmkontraktionen nicht muskarinartigen sondern nikotinartigen Charakter und ihren Angriffspunkt im Auerbachschen bzw. Meissner-

schen Plexus haben. Die experimentelle Prüfung dieser Frage ist möglich durch die Vorbehandlung des Darmpräparates mit dem Ganglienblocker Pendiomid, das in geeigneter Dosierung die "ganglionären" am Auerbachschen Plexus angreifenden Erregungswirkungen des Nikotins und die nikotinartigen Wirkungen der Cholinester aufhebt, dagegen ihre muskarinartige Wirkung unbeeinflusst läßt.

Die Abb. 3 zeigt, daß 100 - 200 μ Pendiomid ohne Einfluß auf die Wirkung von 0,1 μ Acetylcholin sowie 50 μ Propionylcholin sind. Dagegen wird - wie Abb. 4 veranschaulicht - die Darmkontraktion von 350 μ Butyrylcholin durch 200 μ Pendiomid fast aufgehoben.

Der Befund auf Abb. 4 spricht dafür, daß die durch Butyrylcholin am Meerschweinchendünndarm ausgelösten Erregungen "ganglionären" nikotinartigen Charakters sind. (Auerbachscher Plexus). Damit ergibt sich, daß am Meerschweinchendünndarm die Kontraktionswirkung des Butyrylcholins einen "nikotinartigen", diejenige des Acetyl- und Propionylcholins einen mehr "muskarinartigen" Charakter besitzen.

3. Versuche am isolierten Kaninchendarm.

Methodik: Die Versuchsanordnung war die gleiche wie in den Versuchen am Meerschweinchendünndarm. Zur Testung verwandten wir 2 - 3 cm lange mit Tyrodelösung durchspülte Ileumstücke, die frisch geschlachteten Kaninchen entnommen waren. 20 ccm Gefäß. Temperatur 37,5° C. Injektionsintervall: 3 Minuten.

Am Kaninchendarm bestehen für die Wirksamkeit der 3 Cholinester keine so großen Unterschiede wie am Meerschweinchendünndarm.

In der Abb. 5 wurden wirkungsgleiche Dosen Acetyl-, Propionyl- und Butyrylcholin sowie von Nikotin gegeben: 0,3g Acetylcholin sind mit 20g Propionylcholin, 100g Butyrylcholin und 20g Nikotin äquivalent.

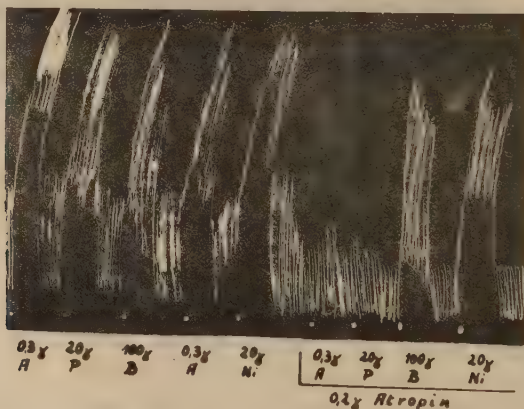


Abb. 5

Wirkung von Acetyl-, Propionyl- und Butyrylcholin am isolierten Kaninchendünndarm.

A=Acetyl-, P=Propionyl-, B=Butyrylcholin,
Ni=Nikotin.

Durch kleine Dosen Atropin wird die Acetyl- und Propionylcholinwirkung aufgehoben, die Butyrylcholin- und Nikotinwirkung dagegen nicht.

In der Abb.5 wurden die Wirkungen dieser vier Verbindungen nach jedesmaliger Vorbehandlung des Darmes mit 0,2 γ Atropin miteinander verglichen. Während Butyrylcholin in gleicher Weise wie Nikotin unverändert wirksam ist, sind Acetylcholin und Propionylcholin jetzt wirkungslos. Das zeigt erneut, daß Butyrylcholin im Gegensatz zu den beiden niedriger-molekularen Cholinestern am Darm praktisch rein "nikotinartig" wirkt. Daß aber auch dem Propionylcholin eine stärkere "nikotinartige" Wirkungskomponente als dem Acetylcholin zukommt, läßt sich zeigen, wenn man den Darm stärker atropinisiert. (20 γ Atropin) und Acetylcholin bzw. Propionylcholin dann in der hohen Dosis von 200 bzw. 400 γ verabfolgen muß, um eine mit 100 γ Butyrylcholin vergleichbare Kontraktur des Darmes zu erhalten (Abb.6).

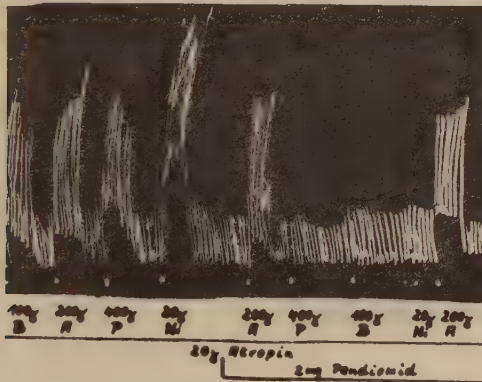


Abb. 6

Vergleich der Wirkung von Acetyl-, Propionyl-, Butyrylcholin und Nikotin am isolierten Kaninchendarm n a c h Atropin.

200 γ Acetylcholin sind gleich wirksam mit 400 γ Propionyl- und 100 γ Butyrylcholin. Nach 2 mg Pendiomid wird die Wirkung von Propionyl-, Butyrylcholin und die von Nikotin beseitigt, die Acetylcholinwirkung

dagegen nicht.

20 μ g Atropin haben offenbar die relativ schwache muskarin-ähnliche Wirkungskomponente des Propionylcholins vollständig ausgeschaltet, sodaß die noch verbliebene rein nikotinartige Wirkung durch den Ganglienblocker Pendiomid - in gleicher Weise wie die Wirkung des Nikotins selbst - aufgehoben wird; während auch jetzt noch, trotz der hohen Atropindosis, die Kontraktionswirkung der 200 μ g Acetylcholin eine muskarinartige ist, die sich im Gegensatz zur Wirkung des Nikotins, Propionyl- und Butyrylcholins durch Pendiomid nicht aufheben läßt. (Abb. 6)

4. Versuche am Blutdruck der Katze.

Durch Untersuchungen von H.H. D a l e (11) ist bekannt, daß Acetylcholin schon in kleinen Dosen eine muskarinartige, deshalb durch Atropin aufhebbare blutdrucksenkende Wirkung hat, in großen Dosen jedoch am atropinisierten Tier zu nikotinartigen Blutdrucksteigerungen führt, die durch eine Erregung sympathischer Ganglien verursacht wird. Ich habe deshalb auch in diesem Test die Wirkungen der drei Cholinester miteinander verglichen.

Methodik: Die Versuche wurden an 2 - 4 kg schweren Katzen ausgeführt, die mit Pernocton narkotisiert worden waren. (0,7 - 0,8 ccm/kg der 10%igen wässrigen Lösung intramuskulär). Die Blutdruckmessung erfolgte in der Arteria femoralis mit Hilfe eines Hg-Manometers. In einem Teil der Versuche wurden die Darmkontraktionen in situ mittels der von S t r a u b (12) angegebenen Methodik registriert. Die zu prüfenden Pharmaka injizierte ich in die Vena femoralis.

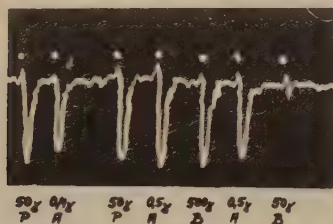


Abb. 7A

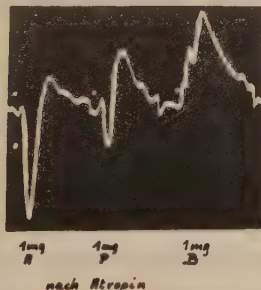


Abb. 7B

Wirkung von Acetyl- und Propionyl- sowie Butyrylcholin am Blutdruck der Katze.

Katze 2,7 kg, A=Acetyl-, B=Butyryl-, P=Propionylcholin.

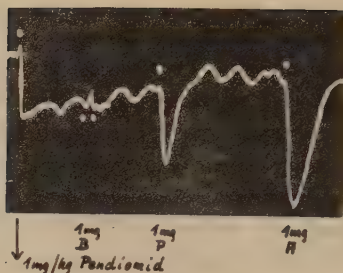


Abb. 7C

Wirkung von Acetyl- und Propionyl- sowie Butyrylcholin am Blutdruck der Katze.

(Zeichenerklärung s. Abb. 7A u. 7B)

- A: 0,5 μ g Acetylcholin sind gleich wirksam mit 50 μ g Propionylcholin bzw. 500 μ g Butyrylcholin.
B: Nach 1mg/kg Atropinsulfat.
C: Nach 1 mg/kg Pendiomid.
(Erläuterungen s. Text)

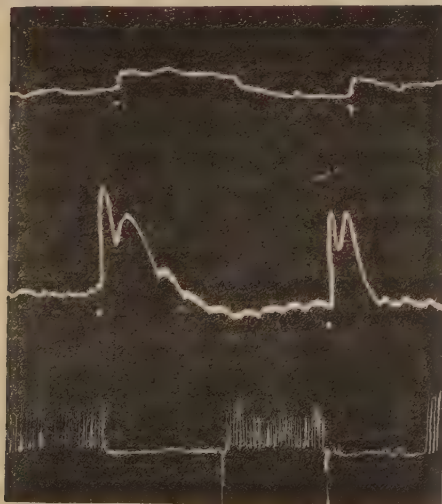
Aus dem Versuch der Abb. 7A geht hervor, daß die angewandten Dosen von Acetyl-, Propionyl- und Butyrylcholin eine reine Blutdrucksenkung verursachen. Das Wirksamkeitsverhältnis der drei Cholinester ist sehr verschieden: 500 μ g Butyrylcholin und 50 μ g Propionylcholin sind wirkungsgleich mit 0,5 μ g Acetylcholin. Propionylcholin ist also 100 mal, Butyrylcholin sogar 1000 mal weniger wirksam als Acetylcholin. In diesem Wirksamkeitsverhältnis der drei Ester kommt wiederum zum Ausdruck, daß mit zunehmendem Molekulargewicht die muskarinartige Wirkung abnimmt.

Parallel mit dieser Abnahme der muskarinartigen Wirksamkeit nimmt die nikotinartige, blutdrucksteigernde Wirkung zu. Hemmt man durch Verabfolgung von 1 mg/kg Atropinsulfat die muskarinartige Wirkung, und injiziert dann gleichgroße Mengen (je 1 mg) Acetyl-, Propionyl- und Butyrylcholin, so läßt sich aus der verschieden starken blutdrucksenkenden bzw. -steigernden

Wirkung der drei Cholinester der Anteil der muskarinartigen bzw. nikotinartigen Wirkungskomponente direkt ablesen. Es kann nicht zweifelhaft sein, daß dem Acetylcholin die stärkste muskarinähnliche, dem Butyrylcholin die stärkste nikotinähnliche Wirksamkeit zukommt, und daß Propionylcholin wirkungsmäßig in der Mitte steht. (Abb. 7B)

Daß der in diesem Versuch (Abb. 7B) sich ergebende Blutdruckanstieg auch wirklich nikotinartigen Charakter hat, d.h. durch eine Erregung sympathischer Ganglien und des Nebennierenmarks (Adrenalinausschüttung) verursacht ist, wie sie auch Nikotin hervorruft, zeigt der nächste Teil des Versuches. (Abb. 7C)

Blockiert man durch Injektion von 1 mg/kg Pendiomid die Ganglien und das Nebennierenmark, so ist die blutdrucksteigernde Wirkung der drei Ester vollkommen aufgehoben, und es bricht jetzt - bei der hohen Dosierung von 1 mg - trotz Atropinisierung die muskarinartige Wirkungskomponente des Propionylcholins und Acetylcholins in Form einer Blutdrucksenkung durch. (Abb. 7C) Die Atropinisierung genügt aber, um die nur schwache muskarinartige blutdrucksenkende Wirkung des Butyrylcholins auch jetzt zu verhindern.



2mg
B

15g
Adr

Abb. 8

Vergleich der Wirkung von Adrenalin und Butyrylcholin im Versuch an der Katze bei gleichzeitiger Registrierung von Blutdruck, Darmmotorik und Nickhaut.

Katze 2,9 kg, B=Butyrylcholin, ADR= 1-Adrenalin.
Obere Kurve: Nickhaut
Mittlere Kurve: Blutdruck
Untere Kurve: Darm.

Die Wirkungen von Adrenalin und Butyrylcholin stimmen an allen 3 Test-

objekten überein.

Die Abb. 8 zeigt, daß es - besonders bei einer niedrigen Ausgangslage des Blutdruckes - gelingt, mit höheren Dosen Butyrylcholin auch ohne vorherige Atropinisierung reine Blutdrucksteigerung zu erzielen. An dieser pressorischen Wirkung ist neben einer Erregung sympathischer Ganglien eine Adrenalin-ausschüttung aus dem Nebennierenmark beteiligt. Der "adrenergische" Charakter dieser Butyrylcholinwirkung, die mit der Wirkung von 15 μ g Adrenalin vergleichbar ist, kommt dann besonders deutlich auch darin zum Ausdruck, daß Butyrylcholin ähnlich wie Adrenalin eine Lähmung des Darmes und eine Kontraktur der Nieshaut hervorruft (Abb. 8).

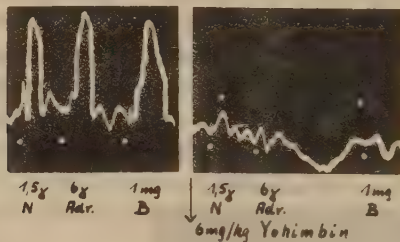


Abb. 9

Beeinflussung der Noradrenalin-,
Adrenalin- und Butyrylcholin -
Blutdrucksteigerung an der Katze
durch Yohimbin.

Katze 2,4 kg. N= 1-Noradrenalin
(Arterenol), Adr.= 1-Adrenalin,
B= Butyrylcholin.

Einen weiteren Beweis für die "adrenergische" Natur der Butyrylcholinwirkung gibt schließlich der Versuch der Abb.9, in dem in gleicher Weise wie die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins und Noradrenalins auch die des Butyrylcholins durch das Sympathicolyticum Yohimbin aufgehoben wird.

D. Diskussion der Versuchsergebnisse.

In der nachfolgend aufgeführten Tabelle sind die Wirkungen des Acetyl-, Propionyl- und Butyrylcholins an den verschiedenen biologischen Testobjekten zusammengestellt.

Wirkungsgleiche Dosen in

Testobjekt	Acetyl- cholin	Propionyl- cholin	Butyryl- cholin
Froschrectus	1,0	0,75	0,8
Meerschweinchenileum	0,1	50,0-100,0	1000,0
Kaninchenileum	1,0	60,0	300,0
Katzenblutdruck (Blutdrucksenkung)	1,0	100,0	1000,0

Aus dieser Gegenüberstellung geht hervor, daß die unterschiedliche Empfindlichkeit, die zwischen dem Froschrectus und besonders dem Meerschweinchenileum besteht, besonders günstige Möglichkeiten zur Differenzierung und Auswertung biologischen Materials bietet, in dem die 3 Cholinester eventuell nebeneinander vorkommen.

Aus vergleichenden Untersuchungen an den verschiedenen Testobjekten ergab sich ferner, daß Butyrylcholin überwiegend nikotinartig, Acetylcholin dagegen muskarinartig wirkte. Propionylcholin nahm eine Zwischenstellung ein insofern, als neben seiner ausgeprägten muskarinartigen Wirkung auch noch eine deutliche nikotinartige Komponente nachweisbar war. Aus Untersuchungen von H o l t z und W e s t e r m a n n (13) am isolierten Meerschweinchenvorhof geht ebenfalls hervor, daß Propionyl- und Butyrylcholin eine starke nikotinartige Wirkung entfalten. Im Gegensatz zum Acetylcholin, das rein negativ inotrop wirkt, verursachen Propionyl- und Butyrylcho-

lin positiv inotrope Effekte. Diese nikotinartigen positiv inotropen Wirkungen ließen sich durch Ganglienblocker wie z.B. durch Pendiomid oder Hexamethonium beseitigen.

Wie schon in der Einleitung erwähnt wurde, sind Propionyl- und Butyrylcholin als körpereigene Stoffe in jüngster Zeit in der Milz bzw. im Gehirn nachgewiesen worden, d.h. also Cholinester, bei denen im Gegensatz zum Acetylcholin die nikotinartigen Wirkungen im Vordergrund, die muskarinartigen im Hintergrund stehen. Es wäre deshalb vielleicht sinnvoll und zweckmäßig, wenn an den Stellen im Organismus, an denen man bisher die nikotinartige Wirkungskomponente des Acetylcholins für die Übertragung der Nervenregung verantwortlich gemacht hat, nicht Acetylcholin selbst mit seiner starken muskarinartigen Wirkung der Überträgerstoff wäre, sondern ein Cholinester mit nur schwacher oder praktisch fehlender Muskarinwirkung, dafür aber mit stark ausgeprägter nikotinartiger Wirkung.

Cholinester mit solchen Eigenschaften sind Butyrylcholin und Propionylcholin, und stellen im Organismus, an denen die Überträgerfunktion dieser Ester sich sinnvoll auswirken könnten, die Ganglien und centralen Synapsen in Gehirn und Rückenmark sowie die motorischen Endplatten der quergestreiften Muskulatur.

E. Zusammenfassung.

1. Am isolierten Froschrectus sind Acetylcholin, Propionylcholin und Butyrylcholin annähernd gleich wirksam. Nach Eserinvorbehandlung wird die Wirkung des Acetylcholins am meisten, diejenige des Butyrylcholins am wenigsten verstärkt. Propionylcholin nimmt eine Zwischenstellung ein. Demnach scheint die im Froschmuskelgewebe vorkommende Cholinesterase am wenigsten aktiv gegenüber dem Butyrylcholin zu sein.

2. Am isolierten Darm ist Acetylcholin ungefähr 100 mal wirksamer als Propionylcholin und ca. 10 000 mal wirksamer als Butyrylcholin. Vorbehandlung des Darmes mit einem Ganglienblocker, z.B. Pendiomid hebt die Butyrylcholinwirkung auf. Die Wirkung der beiden anderen Cholinester wird durch Atropin

aufgehoben.

3. An der Katze wirkt Butyrylcholin nach Atropin rein presso-
risch. Der nikotinartige und adrenergische Charakter dieser
Wirkung geht daraus hervor, daß die pressorische Wirkung durch
Ganglienblocker und Sympathicolytica aufgehoben wird.

4. Geeignete Testobjekte zum pharmakologischen Nachweis von
Butyrylcholin und Propionylcholin im Gemisch mit Acetylcholin
sind der isolierte Meerschweinchendarm und der Katzenblut-
druck einerseits: An diesen Testobjekten ist Acetylcholin
weit wirksamer als seine beiden höheren Homologen; anderer-
seits der M.rectus des Frosches: An diesem Testobjekt sind
die drei Cholinester fast gleich wirksam.

Herrn Professor Dr.med. P. H o l t z
danke ich für die Überlassung der zur Durch-
führung der Arbeit notwendigen Mittel.

Herrn Privatdozent Dr.med. H.J. S c h ü -
m a n n danke ich für seine Anregung und Un-
terstützung bei den Versuchen.

L e b e n s l a u f .

Am 31. Januar 1929 wurde ich in Wiesbaden als Sohn des Glasermeisters Wilhelm Best und seiner Ehefrau Johanna geb. Schmidt geboren. Dort besuchte ich von 1935 - 1939 die Volksschule, von 1939 - 1948 das städtische Realgymnasium, in welchem ich das Zeugnis der Reife erhielt. 1949 begann ich das Studium der Medizin auf der Universität in Mainz und setzte dasselbe nach zwei Semestern auf der Johann Wolfgang Goethe - Universität in Frankfurt am Main fort. Im Februar 1956 legte ich das medizinische Staatsexamen ab.

Lebenslauf

Am 27. Januar 1922 wurde ich in Wiesbaden geboren. Mein Vater, Herr Wilhelm, war ein Arbeiter bei der Maschinenfabrik in Wiesbaden. Meine Mutter, Frau Marie, war eine Hausfrau. Ich habe zwei Brüder, einen älteren, Herrn Heinrich, und einen jüngeren, Herrn Wilhelm. Ich besuchte die Volksschule in Wiesbaden von 1928 bis 1935. Danach besuchte ich das Gymnasium in Wiesbaden. Im Jahre 1941 wurde ich zum Wehrdienst eingezogen. Ich wurde in die Wehrmacht aufgenommen und wurde zum Soldaten ernannt. Ich wurde in der Wehrmacht ausgebildet und wurde zum Unteroffizier ernannt. Im Jahre 1945 wurde ich aus der Wehrmacht entlassen. Ich habe seitdem in der Landwirtschaft gearbeitet. Ich habe eine Ehefrau, Frau Marie, und zwei Kinder, einen Sohn, Herrn Wilhelm, und eine Tochter, Frau Marie. Ich lebe in Wiesbaden.